



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 082 369  
A1

(22)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 82111185.3

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 471/04

(22) Anmeldetag: 03.12.82

A 61 K 31/44

//(C07D471/04, 235/00, 221/00)

(30) Priorität: 19.12.81 DE 3150486

(71) Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter  
Haftung

Frankfurter Strasse 250  
D-6100 Darmstadt(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
29.06.83 Patentblatt 83/26

(72) Erfinder: Irmscher, Klaus, Dr.  
Reuterallee 10  
D-6100 Darmstadt(DE)

(64) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

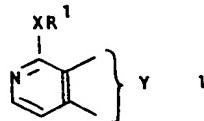
(72) Erfinder: Saiko, Otto, Dr.  
Mozartweg 14  
D-6100 Darmstadt(DE)

(72) Erfinder: Minck, Klaus-Otto, Dr.  
Büchestrasse 8  
D-6105 Ober-Ramstadt(DE)

(72) Erfinder: Wolf, Hans-Peter, Prof. Dr.  
Brückenweg 6  
D-6146 Alsbach(DE)

(54) Imidazo(4,5-c)pyridine, diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(57) Neue Imidazo(4,5-c)pyridine der allgemeinen Formel I



worin

X O, S oder NH,

Y -NR<sup>2</sup>-CH=N- oder -N=CH-NR<sup>2</sup>-,

R<sup>1</sup> 1-Benzothienyl-methyl, Naphthylmethyl oder ein- oder zweifach durch F, Cl, NO<sub>2</sub> und/oder CF<sub>3</sub> substituiertes Benzyl und

R<sup>2</sup> Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen oder Cyclopropylmethyl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Säureadditions-salze zeigen selektiv GABA-agonistische und/oder benzodiazepin-antagonistische Wirkungen.

Imidazo(4,5-c)pyridine,  
diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen  
und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Imidazo(4,5-c)pyridine  
5 der allgemeinen Formel I



worin

X O, S oder NH,

Y -NR<sup>2</sup>-CH=N- oder -N=CH-NR<sup>2</sup>-,

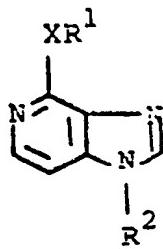
10 R<sup>1</sup> 1-Benzothienyl-methyl, Naphthylmethyl  
oder ein- oder zweifach durch F, Cl,  
NO<sub>2</sub> und/oder CF<sub>3</sub> substituiertes Benzyl  
und

R<sup>2</sup> Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen oder Cyclo-  
15 propylmethyl

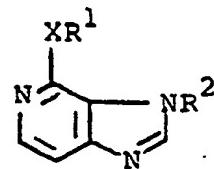
bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Säureaddi-  
tionssalze.

Die Formel I umschließt die 1H-Imidazo(4,5-c)-pyridine  
20 (Formel Ia; = Formel I, Y = -N=CH-NR<sup>2</sup>-; vgl. "The Ring-  
Index", 2nd Edition, American Chemical Society, 1960,  
Nr. 1194) und die 3H-Imidazo(4,5-c)pyridine (Formel Ib;  
= Formel I, Y = -NR<sup>2</sup>-CH=N-; vgl. "The Ring-Index",  
l.c., Nr. 1195).



Ia



Ib

Von diesen sind die Verbindungen der Formel Ib bevorzugt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können. Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze gelöst.

- 10 Es wurde gefunden, daß diese Verbindungen bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere treten selektiv GABA-agonistische (gemessen an der Hemmung bicucullin-induzierter Krämpfe, z.B. nach der Methode von D.R. Curtis et al., Brain Res., 15 Band 33 (1971), Seiten 57 ff. und M. Perez de la Mora, Biochem. Pharmacology, Band 22 (1973) Seiten 2635 ff.) und/oder benzodiazepin-antagonistische Wirkungen auf; die Substanzen zeigen in vitro eine starke Bindung an Benzodiazepin-Rezeptoren (feststellbar z.B. nach der Methode von 20 R.F. Squires und C. Braestrup, Nature (London), Band 266 (1977), Seiten 732-734 sowie H. Möhler und T. Okada, Life Sciences, Band 20 (1977), Seiten 2101-2110; Science (Washington, D.C.), Band 198 (1977), Seiten 849-851). Weiterhin zeigen sich anorektische Wirkungen (nach der 25 Methode von Levine und Morley, Science (Washington, D.C.), Band 217 (1982) Seite 77).

Die Verbindungen können daher als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

5

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze.

In den Verbindungen der Formel I steht der Rest X vorzugsweise für O oder S.

10 Der Rest R<sup>1</sup> bedeutet bevorzugt 1-Benzothienyl-3-methyl, o-, m- oder p-Fluorbenzyl, o-, m- oder p-Chlorbenzyl, o-, m- oder p-Nitrobenzyl, o-, m- oder p-Trifluormethylbenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorbenzyl, ferner 1-Benzothienyl-2-methyl, Naphthyl-1- oder -2-methyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorbenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dinitrobenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzyl, 2-Chlor-3-, -4-, -5- oder -6-fluorbenzyl, 3-Chlor-2-, -4-, -5- oder -6-fluorbenzyl, 4-Chlor-2- oder -3-fluorbenzyl, 2-Fluor-3-, -4-, -5- oder -6-nitrobenzyl, 3-Fluor-2-, -4-, -5- oder -6-nitrobenzyl, 4-Fluor-2- oder -3-nitrobenzyl, 2-Fluor-3-, -4-, -5- oder -6-trifluormethylbenzyl, 3-Fluor-2-, -4-, -5- oder -6-trifluormethylbenzyl, 4-Fluor-2- oder -3-trifluormethylbenzyl, 2-Chlor-3-, -4-, -5- oder -6-nitrobenzyl, 3-Chlor-2-, -4-, -5- oder -6-nitrobenzyl, 4-Chlor-2- oder -3-nitrobenzyl, 2-Chlor-3-, -4-, -5- oder -6-trifluormethylbenzyl, 3-Chlor-2-, -4-, -5- oder -6-trifluormethylbenzyl, 4-Chlor-2- oder -3-trifluormethylbenzyl, 2-Nitro-3-, -4-, -5- oder -6-trifluormethylbenzyl, 3-Nitro-2-, -4-, -5- oder -6-trifluormethylbenzyl, 4-Nitro-2- oder -3-trifluormethylbenzyl.

Der Rest R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise Methyl, ferner Ethyl oder Cyclopropylmethyl, weiterhin Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen  
 5 Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer  
 der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen  
 bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen  
 von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln  
 Ic bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I bzw. Ia  
 10 oder Ib entsprechen, worin jedoch

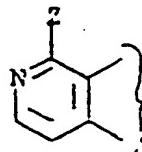
- in Ic            X     O bedeutet;
- in Id            X     S bedeutet;
- in Ie            X     NH bedeutet.

Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen sind die der  
 15 Teilformeln If bis Ih, die den Formeln I bzw. Ia bis Ie  
 entsprechen, worin jedoch

- in If            R<sup>1</sup>    1-Benzothienylmethyl, Fluorbenzyl,  
                   Chlorbenzyl, Trifluormethylbenzyl,  
                   Dichlorbenzyl oder Chlorfluorbenzyl  
                   bedeutet;
- 20                in Ig            R<sup>1</sup>    1-Benzothienyl-3-methyl, o-Fluorbenzyl,  
                   o-Chlorbenzyl, o-Trifluormethylbenzyl,  
                   2,4- oder 2,6-Dichlorbenzyl oder  
                   2-Chlor-6-fluorbenzyl bedeutet;
- 25                in Ih            R<sup>1</sup>    1-Benzothienyl-3-methyl bedeutet;
- in II            R<sup>1</sup>    1-Benzothienyl-3-methyl und  
                   R<sup>2</sup>    Methyl bedeutet.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur  
 Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie ihrer  
 30 physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeich-  
      net, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

- 5 -



Y II

worin

Z F, Cl, Br, J, OH, SH, SR<sup>3</sup>, SOR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>oder NH<sub>2</sub> und5 R<sup>3</sup> Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Phenyl oder  
Benzyl

bedeuten und

Y die angegebene Bedeutung hat

oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einer  
10 Verbindung der allgemeinen Formel III

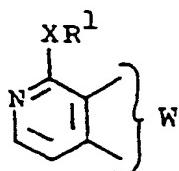
worin

X und R<sup>1</sup> die angegebene Bedeutung haben

oder einem ihrer reaktionsfähigen Derivate

15 umsetzt

oder daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

worin

W -NH-CH=N- oder -N=CH-NH-

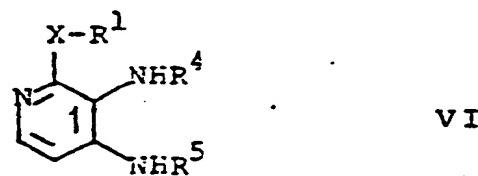
20 bedeutet

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



worin

- R<sup>2</sup> und z die angegebene Bedeutung haben  
 5 oder einem ihrer reaktionsfähigen Derivate  
 umsetzt  
 oder daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin

- 10 der eine der Reste R<sup>4</sup> bzw. R<sup>5</sup> H,  
 der andere dieser Reste R<sup>2</sup>  
 bedeutet und  
 X und R<sup>1</sup> die angegebene Bedeutung haben  
 mit Ameisensäure oder einem ihrer reaktionsfähigen  
 15 Derivate  
 umsetzt

und/oder daß man gegebenenfalls eine Verbindung der  
 allgemeinen Formel I durch Behandeln mit einer Säure  
 in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säure-  
 20 additionssalze umwandelt.

Die Verbindungen der Formel I werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

- 10 Die Ausgangsstoffe können gewünschtenfalls auch *in situ* gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen, wobei 15 man weitere Zwischenprodukte isolieren kann.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I erhalten durch Reaktion von Imidazo(4,5-c)pyridinen der Formel II oder ihrer reaktionsfähigen Derivate (z.B. den entsprechenden Metallalkoholaten oder Metallmercaptiden) mit Verbindungen der Formel III oder ihren reaktionsfähigen Derivaten (z.B. den entsprechenden Metallalkoholaten, Metallmercaptiden, reaktionsfähigen Estern, insbesondere den entsprechenden Chloriden oder Bromiden der Formeln  $R^1Cl$  oder  $R^1Br$ ).

- 25 Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. So sind die 1H-Imidazo(4,5-c)pyridine der Formel II beispielsweise durch Kondensation von 2-Z-3-amino-4-NHR<sup>2</sup>-pyridinen, 30 die 3H-Imidazo(4,5-c)pyridine der Formel II durch Kondensation von 2-Z-3-NHR<sup>2</sup>-4-aminopyridinen mit Ameisensäure/

Acetanhydrid erhältlich. In den Verbindungen der Formel II bedeutet der Rest Z vorzugsweise ein Chloratom.

- Im einzelnen erfolgt die Umsetzung von II mit III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa  $-20$  und  $250^{\circ}$ , vorzugsweise zwischen  $60$  und  $150^{\circ}$ . Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xyrole oder Mesitylen; tertiäre Basen wie Triethylamin; Pyridin oder Picoline; Alkohole wie
- 5      Methanol, Ethanol oder Butanol; Glykole und Glykolether wie Ethylenglykol, Diethyenglykol, 2-Methoxy-ethanol; Ketone wie Aceton; Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid. Auch Gemische dieser Lösungsmittel sind geeignet.
- 10     Alkohole und Mercaptane der Formel III ( $X = O$  oder  $S$ ) werden zweckmäßig zunächst in die entsprechenden Alkoholate bzw. Mercaptide umgewandelt, vorzugsweise durch Reaktion mit Natrium, Kalium, Natrium- oder Kaliummethyllat, Natrium- oder Kaliumhydrid in die entsprechenden Natrium-  
15     oder Kaliumalkoholate bzw. -mercaptide.
- 20     Für eine Umsetzung ohne Lösungsmittel in der Schmelze eignen sich insbesondere die Amine der Formel III ( $X = NH$ ). Ihre Umsetzung mit Verbindungen der Formel II ( $Z = Cl$ ) gelingt beispielsweise durch mehrstündigiges Erhitzen auf etwa  $160 - 190^{\circ}$ ; mit Vorteil verwendet man  
25     einen Überschuß des Amins.

- Die Verbindungen der Formel I sind ferner erhältlich durch N-Alkylierung der Imidazo(4,5-c)pyridine der Formel IV mit Verbindungen der Formel V oder ihren reaktionsfähigen Derivaten. Die Ausgangsstoffe der
- 30

- 9 -

Formel IV sind neu, aber in an sich bekannter Weise erhältlich, beispielsweise durch Umsetzung von 2-Z-3,4-diamino-pyridinen mit Ameisensäure/Acetanhydrid zu 2-Z-imidazo(4,5-c)-pyridinen und anschließende Reaktion mit Verbindungen der Formel III nach den oben angegebenen Methoden; die beiden Reaktionsschritte können auch vertauscht werden, die Synthese durchläuft dann die entsprechenden 2-XR<sup>1</sup>-3,4-diaminopyridine. Als Verbindungen der Formel V eignen sich in erster Linie die entsprechenden Chloride, Bromide und Jodide, z.B. Methylchlorid, -bromid oder -jodid, Ethylchlorid, -bromid oder -jodid, Cyclopropylmethylchlorid, -bromid oder -jodid, ferner andere reaktive Ester von Alkoholen der Formel R<sup>2</sup>-OH, z.B. Methyl-p-toluolsulfonat oder Dimethylsulfat. Die N-Alkylierung gelingt z.B. in Gegenwart eines der oben angegebenen Lösungsmittel (z.B. Ethanol oder Aceton) bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100°. Zweckmäßig ist der Zusatz einer Base wie Kaliumcarbonat.

Weiterhin sind die Verbindungen der Formel I erhältlich durch Umsetzung von Diaminopyridinen der Formel VI (herstellbar z.B. durch Reaktion eines 2-Z-3-NHR<sup>4</sup>-4-NHR<sup>5</sup>-pyridins mit einer Verbindung der Formel III unter den oben angegebenen Bedingungen) mit Ameisensäure oder einem ihrer reaktionsfähigen Derivate, z.B. s-Triazin oder einem Orthoameisensäuretrialkylester, worin die Alkylgruppe vorzugsweise 1-4 C-Atome besitzt. Die Umsetzung verläuft zweckmäßig in Gegenwart oder Abwesenheit eines der genannten inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 20 und etwa 200°. Der Zusatz eines Kondensationsmittels wie Acetanhydrid kann vorteilhaft sein. Mit s-Triazin arbeitet man zweckmäßig ohne Lösungsmittel, beispielsweise unter den in der US-PS 28 41 585 angegebenen Bedingungen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden. Für diese Umsetzung kommen Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, 5 araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, 10 Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren, Lauryl-schwefelsäure.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B.

5 orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat,

10 Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen

15 oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein

20 und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere

25 weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Krankheitszuständen, die mit Hilfe von GABA-Agonisten beeinflußt werden können, z.B. Hirninfarkt, Epilepsie, Spätdyskinesie, Huntington's Chorea, Abstinenzsyndrom bei Alkoholikern, Alkoholentzugskrämpfe,

- 12 -

spastische Zustände, Angst, Schlafstörungen, Schmerz, allgemein bei der Prophylaxe des krampfbedingten bzw. alkoholbedingten Zelluntergangs, weiterhin zur Beeinflussung der physiologischen Müdigkeit, ferner zur Antagonisierung der zentral dämpfenden, muskelrelaxierenden, ataktischen, blutdrucksenkenden und atemdepressiven Eigenschaften von tranquillierend wirksamen Benzodiazepinen, insbesondere 1,4- und 1,5-Benzodiazepinen, sowie zur Antagonisierung von Nicht-Benzodiazepinen, soweit sie agonistisch an dem Benzodiazepin-Rezeptor angreifen, insbesondere zur Antagonisierung der sedierenden Wirkung anderer Arzneimittel, beispielsweise als Antidot bei Intoxikationen, bei welchen übermäßige Einnahme von Benzodiazepinen beteiligt ist, oder zur Abkürzung einer durch Benzodiazepine eingeleiteten Anästhesie, sowie ihre Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten wirksamen Substanzen, wie Phenytoin oder Progabid, verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindungen, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung":

Man gibt, falls erforderlich, Wasser oder verdünnte Natronlauge hinzu, extrahiert mit einem organischen

- 5 Lösungsmittel wie Ethylacetat, Chloroform oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie und/oder Kristallisation.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in

- 10 Celsiusgraden angegeben.

### Beispiel 1

Man löst 15,84 g 1-Benzothienyl-3-methanol in 110 ml DMF, gibt 2,88 g NaH hinzu und röhrt 1 Stunde bei 20°.

- Nach Zugabe einer Lösung von 16,76 g 4-Chlor-1-methyl-  
15 1H-imidazo(4,5-c)pyridin F. 132-134°; erhältlich durch Umsetzung von 4-Methylamino-3-nitropyridin mit HCl/SnCl<sub>2</sub> zu 3-Amino-2-chlor-4-methylaminopyridin (F. 170 - 173°) und Reaktion mit HCOOH/Acetanhydrid in 70 ml DMF wird 15 Stunden bei 90 - 95° gerührt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 200 - 204° (aus Ethylacetat/Tetrahydrofuran).

### Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man aus 1-Benzothienyl-3-methanol

- 25 und 4-Chlor-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin F. 160 - 161°; erhältlich durch Umsetzung von 4-Amino-2-chlor-3-p-toluolsulfonamidopyridin mit Dimethylsulfat/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Aceton zu 4-Amino-2-chlor-3-methylamino-pyridin (F. 62 - 65°) und Reaktion mit HCOOH/Acetanhydrid das  
30 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 160 - 162°.

## Beispiele 3 bis 62

Analog Beispiel 1 erhält man aus den entsprechenden 4-Chlor-imidazo(4,5-c)pyridinen mit den entsprechenden Alkoholen:

- 5        3. 4-(1-Benzothienyl-2-methoxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 156-158°.  
        4. 4-(Naphthyl-1-methoxy)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 199-200°.  
        5. 4-(Naphthyl-2-methoxy)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 109-110°.  
10        6. 4-o-Fluorbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 108-110°.  
        7. 4-m-Fluorbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
        8. 4-p-Fluorbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
15        9. 4-o-Chlorbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 132-135°.  
        10. 4-m-Chlorbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
        11. 4-p-Chlorbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 142-146°.  
20        12. 1-Methyl-4-o-nitrobenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
        13. 1-Methyl-4-m-nitrobenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
        14. 1-Methyl-4-p-nitrobenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
25        15. 1-Methyl-4-o-trifluormethylbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 108-110°.  
        16. 1-Methyl-4-m-trifluormethylbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
        17. 1-Methyl-4-p-trifluormethylbenzyloxy-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
30        18. 4-(2,3-Dichlorbenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
        19. 4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin. F. 130-132°.

20. 4-(2,5-Dichlorbenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
21. 4-(2,6-Dichlorbenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 5 22. 4-(3,4-Dichlorbenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
23. 4-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
24. 4-(2,4-Dinitrobenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 10 25. 4-(3,4-Dinitrobenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
26. 4-(3,5-Dinitrobenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 15 27. 4-(2-Chlor-6-fluorbenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
28. 4-(2-Chlor-4-nitrobenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
29. 4-(2-Chlor-5-nitrobenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 20 30. 4-(4-Chlor-2-nitrobenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
31. 4-(4-Chlor-3-nitrobenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 25 32. 4-(5-Chlor-2-nitrobenzyloxy)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
33. 4-(1-Benzothienyl-2-methoxy)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
34. 4-(Naphthyl-1-methoxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 141-142°.
- 30 35. 4-(Naphthyl-2-methoxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 171°.
36. 4-o-Fluorbenzyloxy-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 142-144°.
- 35 37. 4-m-Fluorbenzyloxy-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.

38. 4-p-Fluorbenzyloxy-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.
39. 4-o-Chlorbenzyloxy-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 125-127°.
- 5 40. 4-m-Chlorbenzyloxy-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.
41. 4-p-Chlorbenzyloxy-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 145-147°.
42. 3-Methyl-4-o-nitrobenzyloxy-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.
- 10 43. 3-Methyl-4-m-nitrobenzyloxy-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.
44. 3-Methyl-4-p-nitrobenzyloxy-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.
- 15 45. 3-Methyl-4-o-trifluormethylbenzyloxy-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.
46. 3-Methyl-4-m-trifluormethylbenzyloxy-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.
47. 3-Methyl-4-p-trifluormethylbenzyloxy-3H-imidazo(4,5-c)pyridin.
- 20 48. 4-(2,3-Dichlorbenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
49. 4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 139-140°.
- 25 50. 4-(2,5-Dichlorbenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
51. 4-(2,6-Dichlorbenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
52. 4-(3,4-Dichlorbenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 30 53. 4-(3,5-Dichlorbenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
54. 4-(2,4-Dinitrobenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 35 55. 4-(3,4-Dinitrobenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.

56. 4-(3,5-Dinitrobenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.

57. 4-(2-Chlor-6-fluorbenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

5 58. 4-(2-Chlor-4-nitrobenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

59. 4-(2-Chlor-5-nitrobenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

10 60. 4-(4-Chlor-2-nitrobenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

61. 4-(4-Chlor-3-nitrobenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

62. 4-(5-Chlor-2-nitrobenzyloxy)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

. 15 Beispiel 63

Man löst 2,76 g Na in 180 ml Ethanol, gibt 19,1 g o-Chlorbenzylmercaptan und 16,76 g 4-Chlor-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin hinzu, kocht 16 Stunden, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 4-o-Chlorbenzyl-thio-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 152-155° (aus Ethanol).

Beispiele 64 bis 126

Analog Beispiel 63 erhält man aus den entsprechenden 4-Chlor-imidazo(4,5-c)pyridinen mit den entsprechenden Mercaptanen:

64. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin. F. 146-148°.

65. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-1-butyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 157-159°.

66. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-1-cyclopropyl-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin. F. 103-104°.
67. 4-(1-Benzothienyl-2-methylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 152-154°.
- 5 68. 4-(Naphthyl-1-methylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin. F. 143-144°
69. 4-(Naphthyl-2-methylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin. F. 156-158°.
70. 4-o-Fluorbenzylthio-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
- 10 71. 4-m-Fluorbenzylthio-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
72. 4-p-Fluorbenzylthio-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
73. 4-m-Chlorbenzylthio-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
74. 4-p-Chlorbenzylthio-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
F. 151-153°.
- 15 75. 1-Methyl-4-o-nitrobenzylthio-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
76. 1-Methyl-4-m-nitrobenzylthio-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
77. 1-Methyl-4-p-nitrobenzylthio-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
78. 1-Methyl-4-o-trifluormethylbenzylthio-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
- 20 79. 1-Methyl-4-m-trifluormethylbenzylthio-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
80. 1-Methyl-4-p-trifluormethylbenzylthio-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.
81. 4-(2,3-Dichlorbenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 25 82. 4-(2,4-Dichlorbenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin. F. 126-128°.
83. 4-(2,5-Dichlorbenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 30 84. 4-(2,6-Dichlorbenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
85. 4-(3,4-Dichlorbenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
86. 4-(3,5-Dichlorbenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 35

87. 4-(2,4-Dinitrobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
88. 4-(3,4-Dinitrobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 5 89. 4-(3,5-Dinitrobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
90. 4-(2-Chlor-6-fluorobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 10 91. 4-(2-Chlor-4-nitrobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
92. 4-(2-Chlor-5-nitrobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
93. 4-(4-Chlor-2-nitrobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 15 94. 4-(4-Chlor-3-nitrobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
95. 4-(5-Chlor-2-nitrobenzylthio)-1-methyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
96. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 144-147°. Hemimalonat, F. 139-140°. Hemimaleat, F. 135-137°.
- 20 97. 4-(1-Benzothienyl-2-methylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
98. 4-(Naphthyl-1-methylthio)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 159-160°.
- 25 99. 4-(Naphthyl-2-methylthio)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 119-120°.
100. 4-o-Fluorobenzylthio-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 93-94°.
- 30 101. 4-m-Fluorobenzylthio-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
102. 4-p-Fluorobenzylthio-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
103. 4-o-Chlorobenzylthio-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 119-120°.
- 35 104. 4-m-Chlorobenzylthio-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.

105. 4-p-Chlorbenzylthio-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 118-119°.
106. 3-Methyl-4-o-nitrobenzylthio-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 5 107. 3-Methyl-4-m-nitrobenzylthio-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
108. 3-Methyl-4-p-nitrobenzylthio-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
109. 3-Methyl-4-o-trifluormethylbenzylthio-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 126-128°.
- 10 110. 3-Methyl-4-m-trifluormethylbenzylthio-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
111. 3-Methyl-4-p-trifluormethylbenzylthio-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 15 112. 4-(2,3-Dichlorbenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
113. 4-(2,4-Dichlorbenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 101-102°.
114. 4-(2,5-Dichlorbenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 20 115. 4-(2,6-Dichlorbenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 148-150°.
116. 4-(3,4-Dichlorbenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 25 117. 4-(3,5-Dichlorbenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
118. 4-(2,4-Dinitrobenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
119. 4-(3,4-Dinitrobenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 30 120. 4-(3,5-Dinitrobenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

121. 4-(2-Chlor-6-fluorbenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 137-139°.
122. 4-(2-Chlor-4-nitrobenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 5 123. 4-(2-Chlor-5-nitrobenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
124. 4-(4-Chlor-2-nitrobenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 10 125. 4-(4-Chlor-3-nitrobenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
126. 4-(5-Chlor-2-nitrobenzylthio)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

Beispiel 127

15 Eine Lösung von 16,76 g 4-Chlor-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin und 35 g o-Chlorbenzylamin in 500 ml Xylool wird 24 Stunden gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert 4-o-Chlorbenzylamino-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin aus; F. 173-176°.

Beispiel 128

20 Ein Gemisch von 16,76 g 4-Chlor-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin und 30 g o-Fluorbenzylamin wird 2 Stunden bei 180° geschmolzen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4-o-Fluorbenzylamino-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 163-164°.

Beispiele 129 bis 188

Analog Beispiel 127 erhält man aus den entsprechenden 4-Chlor-imidazo(4,5-c)pyridinen mit den entsprechenden Aminen:

- 5      129. 4-(1-Benzothienyl-3-methylamino)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 120-125°. Hydrochlorid, F. 308-310°.  
130. 4-(1-Benzothienyl-2-methylamino)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 160-162°.  
10     131. 4-(Naphthyl-1-methylamino)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 152-154°; Hydrochlorid, F. 317-318°.  
132. 4-(Naphthyl-2-methylamino)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
133. 4-o-Fluorbenzylamino-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
15     134. 4-m-Fluorbenzylamino-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
135. 4-p-Fluorbenzylamino-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
136. 4-m-Chlorbenzylamino-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
20     137. 4-p-Chlorbenzylamino-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
138. 1-Methyl-4-o-nitrobenzylamino-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
25     139. 1-Methyl-4-m-nitrobenzylamino-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
140. 1-Methyl-4-p-nitrobenzylamino-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin.  
141. 1-Methyl-4-o-trifluormethylbenzylamino-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
30     142. 1-Methyl-4-m-trifluormethylbenzylamino-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.  
143. 1-Methyl-4-p-trifluormethylbenzylamino-1H-imidazo(4,5-c)pyridin.

144. 4-(2,3-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
145. 4-(2,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin, F. 150-153°.
- 5 146. 4-(2,5-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
147. 4-(2,6-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
148. 4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
10 (4,5-c)pyridin.
149. 4-(3,5-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
150. 4-(2,4-Dinitrobenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
- 15 151. 4-(3,4-Dinitrobenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
152. 4-(3,5-Dinitrobenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
153. 4-(2-Chlor-6-fluorbenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
20 (4,5-c)pyridin.
154. 4-(2-Chlor-4-nitrobenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
155. 4-(2-Chlor-5-nitrobenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
- 25 156. 4-(4-Chlor-2-nitrobenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
157. 4-(4-Chlor-3-nitrobenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.
158. 4-(5-Chlor-2-nitrobenzylamino)-1-methyl-1H-imidazo-  
30 (4,5-c)pyridin.
159. 4-(1-Benzothienyl-3-methylamino)-3-methyl-3H-  
imidazo(4,5-c)pyridin, F. 162-164°.
160. 4-(1-Benzothienyl-2-methylamino)-3-methyl-3H-  
imidazo(4,5-c)pyridin.
- 35 161. 4-(Naphthyl-1-methylamino)-3-methyl-3H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.

162. 4-(Naphthyl-2-methylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
163. 4-m-Fluorbenzylamino-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 5 164. 4-p-Fluorbenzylamino-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
165. 4-o-Chlorbenzylamino-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 179-180°.
- 10 166. 4-m-Chlorbenzylamino-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
167. 4-p-Chlorbenzylamino-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
168. 3-Methyl-4-o-nitrobenzylamino-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 15 169. 3-Methyl-4-m-nitrobenzylamino-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
170. 3-Methyl-4-p-nitrobenzylamino-3H-imidazo(4,5-c)-pyridin.
- 20 171. 3-Methyl-4-o-trifluormethylbenzylamino-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
172. 3-Methyl-4-m-trifluormethylbenzylamino-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
173. 3-Methyl-4-p-trifluormethylbenzylamino-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 25 174. 4-(2,3-Dichlorbenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
175. 4-(2,4-Dichlorbenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 178-179°.
176. 4-(2,5-Dichlorbenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 30 177. 4-(2,6-Dichlorbenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 181-185°.
178. 4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 35 179. 4-(3,5-Dichlorbenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

180. 4-(2,4-Dinitrobenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
181. 4-(3,4-Dinitrobenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 5 182. 4-(3,5-Dinitrobenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
183. 4-(2-Chlor-6-fluorbenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 10 184. 4-(2-Chlor-4-nitrobenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
185. 4-(2-Chlor-5-nitrobenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
186. 4-(4-Chlor-2-nitrobenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
- 15 187. 4-(4-Chlor-3-nitrobenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.
188. 4-(5-Chlor-2-nitrobenzylamino)-3-methyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin.

Beispiel 189

- 20 Ein Gemisch von 17,9 g 1-Methyl-4-methylthio-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin (F. 170-175°) und 28 g o-Chlorbenzylamin wird 20 Stunden auf 170-180° erhitzt. Nach dem Abkühlen und üblicher Aufarbeitung erhält man 4-o-Chlorbenzyl-amino-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 173-176°.

25 Beispiel 190

- Ein Gemisch von 2,81 g 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin (erhältlich aus 1-Benzothienyl-3-methanol und 4-Chlor-1H-imidazo(4,5-c)pyridin), 1,7 g Methyljodid, 1,7 g Kaliumcarbonat und 50 ml Aceton wird zwei Tage bei 20° gerührt. Man saugt ab, dampft das

Filtrat ein, arbeitet wie üblich auf und erhält  
4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-1-methyl-1H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin, F.200 - 204°.

Beispiele 191 bis 377

- 5 Analog Beispiel 190 erhält man aus den entsprechenden  
in 1- bzw. 3-Stellung unsubstituierten Imidazopyridinen  
durch Alkylierung die in den Beispielen 2 bis 188 an-  
gegebenen Verbindungen.

Beispiel 378

- 10 Ein Gemisch von 2,85 g 3-Amino-2-(1-benzothienyl-3-  
methoxy)-4-methylamino-pyridin (erhältlich aus 3-Amino-  
2-Chlor-4-methylamino-pyridin und 1-Benzothienyl-3-  
methanol) und 0,27 g s-Triazin wird eine Minute auf  
210° gehalten und abgekühlt. Nach Umkristallisation  
15 aus Ethylacetat/Tetrahydrofuran erhält man 4-(1-Benzo-  
thienyl-3-methoxy)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin,  
F. 200-204°.

Beispiele 379 bis 565

- Analog Beispiel 378 erhält man aus den entsprechenden  
20 Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit s-Triazin  
die in den Beispielen 2 bis 188 angegebenen Verbindungen.

Beispiel 566

Ein Gemisch von 28,5 g 3-Amino-2-(1-benzothienyl-3-methoxy)-4-methylamino-pyridin, 100 ml Orthoameisen-säuretriethylester und 40 ml Acetanhydrid wird 30 Minuten auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen und üblicher Aufarbeitung erhält man 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-1-methyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 200-204°.

Beispiele 567 bis 753

Analog Beispiel 566 erhält man aus den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit Orthoameisen-säuretriethylester die in den Beispielen 2 bis 188 angegebenen Verbindungen.

Beispiele 754 bis 762

Analog Beispiel 1 erhält man:

754. 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-1-ethyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 101-104°.  
755. 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-1-propyl-1H-imidazo-(4,5-c)pyridin, Hemifumarat, F. 106-110°.  
756. 4-o-Chlorbenzyloxy-1-ethyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 97-99°.  
757. 4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-1-ethyl-1H-imidazo(4,5-c)-pyridin, F. 112-114°.  
758. 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-3-ethyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 116-118°.  
759. 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-3-propyl-3H-imidazo-(4,5-c)pyridin, F. 95-97°.

760. 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-3-butyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 88-89°.  
761. 4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-3-ethyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 105-107°.  
5 762. 4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-3-propyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 107-109°.

Beispiele 763 bis 774

Analog Beispiel 63 erhält man:

- 10 763. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-1-ethyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 127-129°.  
764. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-1-propyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 118-121°.  
765. 4-o-Chlorbenzylthio-1-ethyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 103-106°.  
15 766. 4-o-Chlorbenzylthio-1-propyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 72-76°.  
767. 4-(2,4-Dichlorbenzylthio)-1-ethyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 152-154°.  
768. 4-(2,4-Dichlorbenzylthio)-1-propyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 126-128°.  
20 769. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-3-ethyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 87-89°.  
770. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-3-propyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 85-87°.  
25 771. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-3-butyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, Hemifumarat, F. 110-112°.  
772. 4-(1-Benzothienyl-3-methylthio)-3-cyclopropylmethyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, F. 135-136°.  
773. 4-o-Chlorbenzylthio-3-ethyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, Hemifumarat, F. 126-130°.  
30 774. 4-o-Chlorbenzylthio-3-propyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin, Dihydrochlorid, F. 125-132°.

- 29 -

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I oder ihre Säureadditionssalze enthalten:

Beispiel A: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-3-methyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin ("B"), 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 100 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel B: Dragees

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel C: Kapseln

10 kg "B" werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 50 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel D: Ampullen

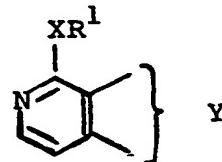
Eine Lösung von 1 kg "B"-Hydrochlorid in 100 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 50 mg Wirkstoff.

Analog sind Tabletten, Dragees, Kapseln und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I und/oder ihre physiologisch ungedenklichen Säureadditionssalze enthalten.

Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
D a r m s t a d t

**Patentansprüche:**

1. Imidazo(4,5-c)pyridine der allgemeinen Formel I



I

worin

X            O, S oder NH,  
Y             $-NR^2-CH=N-$  oder  $-N=CH-NR^2-$ ,  
 $R^1$         1-Benzothienyl-methyl, Naphthylmethyl  
              oder ein- oder zweifach durch F, Cl,  
               $NO_2$  und/oder  $CF_3$  substituiertes Benzyl  
              und  
 $R^2$         Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen oder Cyclo-  
              propylmethyl

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Säureaddi-  
tionssalze.

2. 4-(1-Benzothienyl-3-methoxy)-3-methyl-3H-imidazo-  
(4,5-c)pyridin.

3. Verfahren zur Herstellung von Imidazo(4,5-c)pyridinen  
der allgemeinen Formel I



worin

X O, S oder NH,

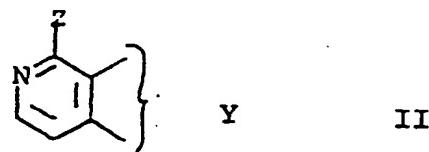
Y  $-\text{NR}^2\text{-CH=N-}$  oder  $-\text{N=CH-NR}^2-$ ,

$\text{R}^1$  1-Benzothienyl-methyl, Naphthylmethyl  
oder ein- oder zweifach durch F, Cl,  
 $\text{NO}_2$  und/oder  $\text{CF}_3$  substituiertes Benzyl.  
und

$\text{R}^2$  Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen oder Cyclo-  
propylmethyl

bedeuten,

sowie von ihren physiologisch unbedenklichen Säure-  
additionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine  
Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

Z F, Cl, Br, J, OH, SH,  $\text{SR}^3$ ,  $\text{SOR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^3$   
oder  $\text{NH}_2$  und

$\text{R}^3$  Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Phenyl oder  
Benzyl

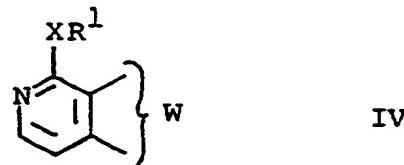
bedeuten und

Y die angegebene Bedeutung hat  
oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate mit einer  
Verbindung der allgemeinen Formel III



worin

X und R<sup>1</sup> die angegebene Bedeutung haben  
oder einem ihrer reaktionsfähigen Derivate  
umsetzt  
oder daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin

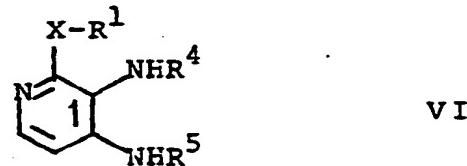
**W** -NH-CH=N- oder -N=CH-NH- bedeutet

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



worin

$R^2$  und Z die angegebene Bedeutung haben  
oder einem ihrer reaktionsfähigen Derivate  
umsetzt  
oder daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin

der eine der Reste  $R^4$  bzw.  $R^5$   
der andere dieser Reste

bedeutet und

$X$  und  $R^1$  die angegebene Bedeutung haben  
mit Ameisensäure oder einem ihrer reaktionsfähigen  
Derivate  
umgesetzt

und/oder daß man gegebenenfalls eine Verbindung der allgemeinen Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Patentanspruch 1 zur Bekämpfung von Krankheiten.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I bei der Bekämpfung von Krankheiten.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

**0082369**  
Nummer der Anmeldung

EP 82 11 1185

## EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. *)		
A	US-A-3 891 660 (SQUIBB) * Anspruch 1; Spalte 5, Zeilen 41-67; Spalte 6, Zeilen 1-21 *	1,5	C 07 D 471/04 A 61 K 31/44 (C 07 D 471/04 C 07 D 235/00 C 07 D 221/00 ) //		
A	RECUIEL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS, Band 90, Nr. 11, 1971, Den Haag, NL. K.B. DE ROOS et al.: "Deazapurine derivatives. VII. Synthesis of substituted imidazo- and triazolo-pyridines" * Tabelle I *	1,5			
-----					
RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. *)					
C 07 D 471/00 A 61 K 31/00					
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.					
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>	Abschlußdatum der Recherche <b>25-03-1983</b>	<b>Prüfer</b>			
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze					
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument					

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**